

POLA PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN SIROSIS HATI DENGAN HEMATEMESIS MELENA DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS TANJUNGPURA KOTA PONTIANAK

Devi Sartika¹⁾, M. Akib Yuswar²⁾, Ressi Susanti³⁾

- 1) Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura
- 2) Departemen Farmasi Klinik Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

KORESPONDENSI

Devi Sartika

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

JL. Prof. Dr. H. Hadari Nawawi – Kode Pos: 78124.

EMAIL : dedev2995@gmail.com

HP : 085753455148

ABSTRAK

Antibiotika merupakan golongan obat yang paling banyak digunakan didunia. Tingginya prevalensi pengobatan sendiri dengan antibiotik ditemukan pada orang dewasa dan anak-anak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik pada pasien sirosis hati dengan atau tanpa hematemesis melena. Penelitian ini adalah penelitian observasional menggunakan rancangan studi potong lintang (*cross sectional*) dengan menggunakan data rekam medik pasien sirosis hati dengan atau tanpa hematemesis melena. Hasil penelitian dari 25 pasien, antibiotik yang digunakan adalah sefotaksim i.v 2x1g dan 3x1g sebanyak 13 pasien (52%), seftriakson i.v 2x1 sebanyak 11 pasien (44%) dan siprofloksasin i.v 2x400mg sebanyak 1 pasien (4%). Kesimpulan jenis antibiotik yang di gunakan paling banyak adalah golongan sefalosporin.

Kata kunci : Sirosis Hati, Hematemesis melena dan Antibiotik

PATTERNS OF ANTIBIOTIC USE IN PATIENTS WITH HEART SIROSIS AND HEMATEMESIS IN HOSPITALS IN TANJUNGPURA UNIVERSITY PONTIANAK CITY

ABSTRACT

Antibiotics are the most widely used class of drugs in the world. The high prevalence of self-medication with antibiotics is found in adults and children. This study aims to determine the description of the use of antibiotics in patients with liver cirrhosis with or without hematemesis melena. This study was an observational study using a cross sectional study design using medical record data of liver cirrhosis patients with or without hematemesis melena. Results of the study of 25 patients, antibiotics used were cefotaxime i.v 2x1g and 3x1g as many as 13 patients (52%), ceftriaxone i.v 2x1 were 11 patients (44%) and ciprofloxacin i.v 2x400mg were 1 patient (4%). Conclusion: The type of antibiotic that is used the most is the cephalosporin group.

Key words: Cirrhosis of the liver, Hematemesis Melena and Antibiotics

PENDAHULUAN

Antibiotika merupakan golongan obat yang paling banyak digunakan di dunia.⁽¹⁾ Tingginya prevalensi pengobatan sendiri dengan antibiotika ditemukan pada orang dewasa (44%) dan anak-anak (34%) oleh berbagai faktor yang diteliti di Saudi Arabia. Sirosis merupakan penyebab meningkatnya morbiditas dan mortalitas di dunia.⁽²⁾ Berdasarkan data WHO (2013) sirosis hepatik merupakan penyebab kematian ke dua belas di dunia dengan prevalensi 1,8%.⁽³⁾ Di Amerika sirosis hepatik menyebabkan kematian 33.539%/tahunnya.⁽⁴⁾

Rata-rata prevalensi sirosis hepatik di Indonesia sebesar 3,5% dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam.⁽⁵⁾ Angka kejadian di Indonesia menunjukkan pria lebih banyak menderita sirosis dibandingkan wanita (2-4,5:1). Di Indonesia, sirosis banyak disebabkan oleh virus hepatitis B 40-50% kasus, diikuti hepatitis C dengan 30-40% kasus, sedangkan 10-20% disebabkan yang bukan termasuk kelompok virus hepatitis B dan C.⁽⁶⁾ Berdasarkan riset di kota Pontianak pasien sirosis hati didapatkan sebanyak 393 kasus dengan berbagai komplikasi.⁽⁷⁾

Komplikasi yang ditimbulkan penyakit sirosis hati salah satunya Perdarahan GI dapat ditandai sebagai hematemesis dengan atau tanpa melenas yang merupakan salah satu komplikasi paling umum dari sirosis hati dengan hipertensi portal.⁽⁸⁾ Hematemesis berupa muntah darah sedangkan melena berupa feses yang berwarna gelap dengan bau tajam yang khas.⁽⁹⁾ Terapi pengobatan (pembedahan, endoskopi dan farmakologi) telah diperkenalkan untuk menurunkan risiko perdarahan berulang dan mortalitas.⁽¹⁰⁾ Antibiotik yang diberikan pada pasien sirosis hati dengan HM (hematemesis melena) adalah profilaksis yang dapat mengurangi infeksi bakteri, mortalitas karena infeksi bakteri dan lama perawatan di rumah sakit.⁽¹¹⁾ Dalam jangka

pendek penggunaan antibiotik profilaksis telah terbukti bahwa tidak hanya menurunkan kejadian infeksi tetapi juga dapat meningkatkan kelangsungan hidup.⁽¹²⁾

Berdasarkan data di atas, maka peneliti tertarik untuk mengevaluasi pola penggunaan antibiotik sebagai terapi pada pasien sirosis hati dengan atau tanpa hematemesis melena, terkait jenis antibiotik, rute pemberian, dosis obat, frekuensi dan lama penggunaan di instalasi rawat inap rumah sakit universitas Tanjungputa, sehingga dapat mencapai teraupetik yang maksimal. Diakhir penelitian diharapkan dapat diperoleh gambaran nyata mengenai pola penggunaan antibiotik pada pasien sirosis hati dengan hematemesis melena.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini termasuk jenis penelitian observasional menggunakan rancangan studi potong lintang (cross sectional) yang bersifat deskriptif. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan menggunakan data rekam medik pasien sirosis hati dengan hematemesis melena yang dirawat inap di Rumah Sakit Universitas Tanjungpura kota Pontianak. Proses pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah pasien sirosis hati dengan hematemesis melena selama periode Januari 2018- Desember 2018 sebanyak 25 pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Universitas Tanjungpura kota Pontianak.

Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif meliputi data karakteristik pasien (umur, jenis kelamin) dan data obat meliputi jenis antibiotik, rute penggunaan, dosis, frekuensi dan lama penggunaan. Data diolah menggunakan komputer dengan software (*Microsoft excel*) dan diinterpretasikan dalam bentuk tabel. Hasil analisis data akan disajikan dalam bentuk uraian dan tabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian tentang evaluasi pola penggunaan antibiotik pada pasien sirosis hati dengan hematemesis melena yang

menjalani rawat inap di rumah sakit wilayah kota Pontianak RSUD dr. Soedarso dan rumah sakit Universitas Tanjungpura, telah dinyatakan lulus kaji etik oleh Devisi Kaji Etik Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura pontianak dengan nomor surat 3402/UN22.9/DL/2019.

Dari hasil penelitian diperoleh sebanyak 25 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dari total 51 pasien yang menderita sirosis hati dengan atau tanpa hematemesis melena. Pemilihan sampel dilakukan dengan teknik *total sampling* yaitu peneliti mengambil semua subjek dalam populasi yang memenuhi kriteria untuk dijadikan sampel penelitian. Data rekam medis yang telah dipilih selanjutnya disalin dalam lembar pengumpulan data yang meliputi data karakteristik pasien dan data pengobatan pasien.

Karakteristik Pasien

Tampak pada Tabel 4.1 bahwa kelompok usia yang paling banyak mengalami sirosis hati dengan atau tanpa hematemesis melena adalah kelompok usia 42-48 tahun sebanyak 40%. Selanjutnya kelompok usia yang mengalami sirosis hati dengan atau tanpa hematemesis melena adalah kelompok usia < 28 tahun (16%) dan usia 35-41 tahun (12%). Penelitian Wasim *et al.*, menyimpulkan hal yang sama bahwa penderita sirosis hati cenderung terjadi pada usia di atas 45 tahun.⁽¹³⁾ Beberapa penelitian lainnya menyimpulkan hal yang sama bahwa penderita sirosis hati cenderung terjadi pada usia 40-70 tahun.⁽¹⁴⁾ Usia diatas 40 tahun rentan mengalami sirosis hati. Hal ini dikarenakan penyakit sirosis merupakan penyakit yang menyerang di usia produktif, sehingga keadaan ini akan memberikan dampak berupa menurunnya kualitas hidup pasien.⁽¹⁵⁾ Selain itu sirosis hati juga dapat terjadi karena pengaruh gaya hidup. Pada usia mapan seseorang dapat dengan mudah mengabaikan kesehatan dengan mengonsumsi makanan yang tidak sehat seperti makan di sembarang tempat tanpa melihat

kebersihan dari tempat tersebut, bahkan menjadi pecandu alkohol sehingga penyalahgunaannya dapat menyebabkan sirosis hati.

Tabel.4.1. Distribusi Karakteristik Pasien Berdasarkan Umur jenis kelamin dan diagnosa utama (N=25)

Umur (Tahun)	Jumlah	Persentase (%)
<28	4	16
28-34	1	4
35-41	3	12
42-48	10	40
49-55	1	4
56-62	2	8
63-69	2	8
70-76	1	4
77-83	0	-
>84	1	4
Jenis Kelamin		
Laki – laki	18	72
Perempuan	7	28
Jenis penyakit		
Sirosis hati	14	56
Sirosis hati dengan Hematemesis melena	5	20
Sirosis hati dengan Melena	5	20

Karakteristik pasien pada tabel 4.1 berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat bahwa laki-laki lebih banyak 72% menderita sirosis hati dibandingkan perempuan 28%. Fialla dkk, juga mendapatkan hasil yang sama pada penelitiannya yaitu laki-laki lebih banyak mengalami sirosis hati daripada

perempuan.⁽¹⁶⁾ Hal ini dikarenakan perempuan mengalami perkembangan fibrosis yang lebih lambat. Pada perempuan khususnya sebelum menopause bisa menghasilkan antibodi terhadap antigen HBV (*Hepatitis B Virus*) permukaan dan HbeAg(*Hepatitis B surface Antigen*) pada jumlah yang lebih tinggi daripada laki-laki. Perkembangan dari hepatitis C kronis menjadi sirosis hati menjadi lebih lama pada wanita dibandingkan pada laki-laki.⁽¹⁷⁾

Diagnosa pasien pada Tabel 4.1 terbanyak yaitu sirosis hati dengan atau tanpa komplikasi lainnya sebanyak 56%. Diagnosa lainnya yaitu sirosis hati dengan hematemesis melena 20%. Hematemesis melena dapat ditandai dengan pasien mengalami muntah darah segar dan memiliki feses yang berwarna gelap dan berbau khas. Persentase pasien sirosis hati dengan melena sebanyak 20%. Kondisi ini dapat dilihat dari jenis feses yang berwarna gelap dengan bau khas dan sirosis hati dengan hematemesis sebanyak 4% ditandai dengan adanya muntah darah segar yang menunjukkan terjadinya pendarahan pada saluran cerna bagian atas.⁽¹⁸⁾

Penyakit Penyerta

Tabel 4.2.Jumlah Pasien Yang Mengalami Penyakit Penyerta (N=25)

Jenis	Jumlah	Persentase (%)
Dengan penyakit penyerta	11	44
Tanpa penyakit penyerta	14	56

Tabel 4.3. Penyakit Penyerta Pada Pasien (N=11)

Penyakit penyerta	Frekuensi	Persentase (%)
Hepatitis B	5	20
Gastritis erosif	2	12
Hipertensi –Gastritis erosif	1	4
Trombositopenia	1	4
Diabetes	1	4
Militus tipe II	1	4
Hepatitis C	1	4

Keterangan: satu pasien bisa mengalami lebih dari satu penyakit penyerta

Diagnosa penyakit penyerta merupakan penyakit lain yang dialami penderita sirosis. Hasil penelitian pada Tabel 4.2 didapatkan diagnosa pasien dengan penyakit penyerta sebanyak 44%. Sedangkan pasien tanpa penyakit penyerta sebanyak 56%. Penyakit penyerta yang banyak diderita oleh pasien sirosis hati adalah hepatitis B yaitu 20% (dapat dilihat pada Tabel 4.3). Penelitian Wiranata dkk., mendapatkan hasil pasien dengan komplikasi hepatitis B yaitu 10%.⁽¹⁷⁾Hepatitis B adalah Suatu penyakit hati yang disebabkan oleh virus Hepatitis B (VHB), suatu anggota family *Hepadnavirus* yang menyebabkan peradangan hati akut atau menahun. Pada kelompok dewasa(5-10%) yang menderita virus Hepatitis B kronis sebagai Hepatitis carrier inaktif atau menjadi hepatitis kronik aktif inilah yang kemudian beresiko menjadi Sirosis hati bahkan menjadi kanker hati.⁽¹⁵⁾

Penyakit penyerta selanjutnya yang banyak diderita pasien sirosis hati adalah gastritis erosif yaitu 12 % (Tabel 4.3). Penelitian Wiranata dkk, menyatakan penyakit penyerta terbanyak adalah gastritis erosif 43% yang diikuti diabetes militus tipe II 13%.⁽¹⁷⁾ Gastritis erosif

dapat mempengaruhi terjadinya perdarahan berulang karena lapisan mukosa lambung yang terkikis oleh asam dan menyebabkan pH sekitar lambung menjadi asam terutama pada pembuluh darah, sehingga retan terjadinya perdarahan. Dari data penyakit penyerta pada pasien sirosis hati dapat mengalami komplikasi lebih dari satu, sehingga pemberian terapi antibiotik dan obat lainnya juga lebih banyak disesuaikan dengan diagnosa pasien.⁽¹⁸⁾ Terdapat 1 pasien dengan penyakit penyerta lebih dari satu yaitu Hipertensi dan Gastritis erosif.

Faktor Risiko

Tabel 4.4. Faktor Resiko Pada Pasien Sirosis Hati Dengan Hematemesis Melen

Komplikasi	Frekuensi	Persentase (%)
Ascites	8	32
Anemia	6	24
Varises esofagus	4	16
Hipoalbumin	2	8
Hepatomegali	3	12

Keterangan: satu pasien bisa mengalami lebih dari satu faktor risiko

Faktor risiko adalah manifestasi klinis pasien penderita sirosis hati. Pada hasil penelitian Tabel 4.4 didapatkan faktor risiko terbanyak adalah ascites 32% diikuti anemia 24%, Varises esofagus 16%, dan hipoalbumin 8%. Penelitian Farida dkk., mendapatkan pasien sirosis hati dengan ascites sebanyak 36 pasien.⁽¹⁹⁾ Ascites merupakan komplikasi dari sirosis hepatic kronik yang ditandai dengan akumulasi cairan yang ada didalam rongga perut. Pemicu terjadinya ascites dikarenakan konsentrasi albumin menurun. Pasien yang mengalami hipoalbumin perlu diberikan terapi albumin.⁽²⁰⁾

Terapi obat untuk ascites menggunakan diuretik yang dapat meningkatkan ekskresi air dan garam.

Regimen diuretik yang direkomendasikan dalam tatalaksana ascites yaitu kombinasi furosemide dan spironolakton dengan dosis tunggal harian 40mg furosemide dan 100mg spironolakton.⁽²¹⁾ Ascites yang belum bisa teratasi dengan spironolakton maka ditambahkandiuretik furosemid. Terapi yang diberikan sesuai dengan standar pelayanan medik rumah sakit dan guideline EASL (*European Association for the Study of the Liver*, 2010). Penggunaan diuretik spironolakton diperbolehkan dengan catatan keadaan pasien dengan cairan ascites minimal, kemudian penggunaan furosemide tunggal kurang menguntungkan dibanding spironolakton tunggal. Kombinasi spironolakton dengan furosemide lebih banyak digunakan dalam kasus sirosis dengan ascites.⁽²¹⁾

Hasil penelitian ini menunjukkan pasien yang menderita sirosis hati dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan varises esofagus, sehingga penderita mengalami anemia terutama defisiensi zat besi (Fe). Anemia umum terjadi pada pasien Hematemesis melen karena terjadi perdarahan pada saluran cerna. Selain itu anemia juga terjadi pada keadaan splenomegali yang merupakan konsekuensi dari hipertensi portal.

Hernomo mengatakan terjadinya varises esofagus disebabkan hipertensi portal, yaitu aliran darah yang menuju ke hati tidak dapat masuk kedalam hati. Karena tertutup oleh nekrosis sel hati sehingga darah kembali menuju saluran portal (bagian pencernaan), pembuluh darah yang terdapat di esofagus ataupun lambung yang mudah pecah. Hal ini mengakibatkan darah dapat keluar dari pembuluh darah yang pecah karena varises dan masuk kedalam lambung.⁽¹⁷⁾ Pengobatan varises esofagus untuk mencegah perdarahan dan menurunkan tekanan darah pada vena portal dengan beta blocker.⁽²²⁾ Menurut Lee dkk, risiko terjadinya perdarahan berulang dapat terjadi enam minggu setelah pembuluh darah pecah.⁽²³⁾

Terapi Antibiotik

Tabel 4.5. Jenis Antibiotik yang Digunakan

Jenis antibiotik	Frekuensi	Persentase (%)
Sefotaksim	12	48
Seftriakson	11	44
Meropenem	1	4
Levofloxacin	1	4
Siprofloxacina	1	4

Keterangan: satu pasien bisa menerima lebih dari satu antibiotik

Tabel 4.6. Rute, Dosis Dan Frekuensi Antibiotik

Nama antibiotik	Rute	Dosis	Frekuensi	Jumlah	Persentase (%)
Seftriakson	IV	1 g	2x	11	44
Sefotaksim	IV	1 g	2x	7	28
			3x	6	24
Meropenem	IV	1 g	2x	1	4
Levofloxacin	PO	500 g	1x	1	4
Siprofloxacina	IV	400 mg	2x	1	4
Kombinasi					
Seftriakson – Sefotaksim	IV	1 g	2x	2	8

Tabel 4.7. Lama Penggunaan Antibiotik

Antibiotik	Lama penggunaan		Jumlah	Persentase (%)
	< 7	≥ 7		
Sefotaksim	7	5	12	48
Seftriakson	8	3	11	44
Meropenem	1	-	1	4
Levofloxacin	1	-	1	4
Siprofloxacina	1	-	1	4
Kombinasi				
Seftriakson -Sefotaksim	1	1	2	8

Hasil penelitian Tabel 4.5 menunjukkan jenis antibiotik yang banyak digunakan adalah sefotaksim 48% dan seftriakson 44%. Penelitian Putri juga menyatakan antibiotik sefotaksim merupakan terapi yang terbanyak yaitu 20%.⁽¹⁸⁾ Penelitian lainnya mendapatkan hasil terapi dengan antibiotik seftriakson sebanyak 29,67%. Antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga (sefotaksim dan seftriakson) memiliki spektrum luas terhadap bakteri gram negatif dan efektif terhadap *Citrobacter*, *S. Marcescens* dan *Providencia*. Sefotaksim aktif terhadap basil gram-negatif (kecuali *Pseudomonas*) dan kokus Gram-positif (kecuali

Enterococcus) serta aktif terhadap banyak *Pneumokokus* yang resisten penisilin.⁽²⁴⁾

Seftriakson memiliki aktivitas in-vitro yang sangat mirip dengan sefotaksim. Namun, yang membedakan waktu paruh seftriakson yang lebih panjang yaitu 8 jam. Selain antibiotik tersebut, siprofloksasin juga diberikan pada pasien 4%. Siprofloksasin bersifat bakterisida kuat terhadap *E.coli* dan berbagai spesies *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter* Dan *Neisseria*.⁽²⁵⁾ Antibiotik lainnya yaitu levofloksasin 4%. Levofloksasin memiliki aktivitas lebih kuat terhadap organisme gram positif dan organisme antipikal dari pada

siprofloksasin. Antibiotik ini juga memiliki aktivitas terhadap gram negatif termasuk *P. Aeruginosa*.^(24,26)

Tabel 4.6. menunjukkan rute, dosis, dan frekuensi penggunaan antibiotik tunggal dan kombinasi. Antibiotik tunggal sebagai terapi yang diberikan pada pasien yaitu seftriakson i.v 2x1g (44%), sefotaksim i.v 2x1g (28%), 3x1g (24%), Siprofloksasin 2x500mg (4%), meropenem 2x1g (4%) dan Levofloksasin 1x5mg (4%). Sedangkan antibiotik kombinasi adalah seftriakson – sefotaksim i.v 2x1g (8%). Berdasarkan pedoman AASLD pada tabel 4.10 seftriakson 1g/hari dengan maksimal untuk 7 hari, direkomendasikan sebagai antibiotik profilaksis pada pasien sirosis hati dengan perdarahan gastro intestinal.⁽¹²⁾ EASL juga mengatakan seftriakson 1g/hari dengan lama pemakaian maksimal 7 hari.

Dosis seftriakson 1g/hari diberikan pada pasien sirosis lanjut disertai minimal dua kondisi ascites, ikterus, ensefalopati hepatic dan malnutrisi.⁽²⁷⁾ Seftriakson dapat diberikan secara intramuskular dan infus intravena intermiten selama 15-30 menit.⁽²¹⁾ Sefotaksim dapat diberikan secara intramuskular dan intravena selama 3-5 menit langsung ke pembuluh darah. Selain itu juga dapat diberikan secara infus intravena intermiten selama 20-30 menit. Antibiotik golongan fluorokuinolon tidak boleh diberikan secara infus cepat karena berpotensi menyebabkan hipotensi.⁽²¹⁾ Hal ini dianggap berhubungan dengan pelepasan histamin karena kuinolon merupakan antagonis parsial oleh pirilamin (antihistamin). Selain itu, infus lambat akan mengurangi ketidaknyamanan pasien dan mengurangi risiko iritasi vena. Pasien akan mengalami mual, muntah, diare, gangguan sistem saraf pusat, reaksi lokal tempat injeksi, tes fungsi hati yang abnormal, eosinofilia, sakit kepala, gelisah, dan ruam. Efek samping ini sering terjadi jika waktu pemberian infus 30 menit atau kurang.⁽²⁸⁾

Meropenem diberikan melalui intravena dari 5-20 mL, selama 3-5 menit

atau dengan infus intravena yang diencerkan dalam larutan kompatibel selama 15-30 menit. Tabel 4.7 menunjukkan lama penggunaan antibiotik pada pasien. Pemberian antibiotik <7 hari 76% dan ≥ 7 hari 36%. Terapi profilaksis umumnya diberikan maksimal 7 hari.⁽¹²⁾ Berdasarkan hasil penelitian terdapat 8 pasien yang mendapat terapi antibiotik sefotaksim dan seftriakson >7 hari dimana hal ini tidak sesuai dengan pedoman AASL.

KETERBATASAN PENELITIAN

Adapun keterbatasan dalam penelitian ini yaitu, penelitian ini bersifat retrospektif sehingga hanya bisa menggambarkan penggunaan antibiotik dan *drug related problems* yang mungkin terjadi. Namun demikian, data laboratorium yang mendukung untuk penegakan dalam pemilihan antibiotik tidak terpenuhi seperti data *white blood cell* (WBC). Kenyataan ini membuat peneliti tidak dapat melihat efektifitas pemberian antibiotik pada pasien sirosis hati dengan atau tanpa hematemesis melenas.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka kesimpulannya sebagai berikut:

Antibiotik yang diberikan pada pasien adalah Seftriakson rute intravena 2x1g (± 7 hari), Sefotaksim rute intravena 2x1g dan 3x1g (± 7 hari), Siprofloksasin rute intravena 2x400mg (< 7 hari).

DAFTAR PUSTAKA

1. Chaves TNC, Barrientos GT, Tellez AFI, Soares WK, dan Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding (review). *The Cochrane Library*: 2010; Vol. 9. 1-69.
2. Tan H T, Rahardja K. Antelmintika. Dalam: Obat-obat penting, khasiat, penggunaan, dan efek-efek sampingnya, edisi 5. Jakarta: PT Elex Media Komputindo. 2010: 188-194.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K. *Global and regional mortality from 235 causes*

- of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2010; 380(9859):2095–128.
4. WHO. *Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex*. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/; 2013.
 5. Hoyer DL and Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *National Vital Statistics Report: From the Centers for Disease Control and Preention, National center for Health Statistics, National Vital Statistics System*: 2012; Vol. 61 (6). 1-51.
 6. Kusumobroto HO. Sirosis hati. In: Sulaiman AH., Akbar HN., Lesmana LA., & Noer, HMS. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati*. Jakarta: sagung seto: 2012; 335-364.
 7. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver Cirrhosis. *The lancet*: 2014; Vol. 383(14). 1749-1761.
 8. Nurdjanah S. Sirosis Hati. In: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata, Marcellus K, Setiati S, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi kelima, jilid I. Jakarta: Internal publishing: 2009; 688-673.
 9. Herlida, Yustar M, Virhan N. Hubungan Skor Apri (*Aspartat Aminotransferase To Platelet Ratio Index*) Dengan Derajat Keparahan Sirosis Hati Di Rsud Dokter Soedarso Pontianak: 2015.
 10. Colle I, Verhelst X, Geerts A dan Vlierberghe HV. In: Lee SS dan Moreau R. *Cirrhosis: A practical Guide To Manageent*, 1stEd. UK: Jhon Wiley dan Sons: 2015; 137-150.
 11. Po Ho M, Tsai KC, Lin CC, Lee TH. Bacterial Infections In Patients With Liver Cirrhosis. *Gastroenterology & Hepatology*: 2010; Vol. 22 (2). 55-64.
 12. Garcia TG, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Shuhart MC, Davis GL dan Zein N. Prevention And Management Of Gastroesophageal Varices And Variceal Hemorrhage In Cirrhosis. *Hepatology*: 2010; Vol. 46 (3). 922-938.
 13. Wasim M dkk. *Assessment Of Risk Factors And Clinical Presentation In A Liver Cirrhosis State-Pakistan*. *Woed Applied Sciences Journal*.2014; 32(7): 1252-1257.
 14. Sherlock S at al. *Sherlock's Diseases Of The Liver And Biliary System* ed.12th. oxford. 2011;103.
 15. Nurdjanah S. Sirosis hati. Dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi 6, Jilid 2. Siti Setiati (Eds). Jakarta: Internal Publishing: 2014; 1978-1983.
 16. Fialla A D, Lassen A dan Muckadell O. *Incidence, Etiology And Mortality Of Cirrhosis: A Population-Based Cohort Study*. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*. 2012; 47: 702-709.
 17. Wiranata M I,Hasmono D, Surdijati S. Studi Penggunaan Omeprazole pada Pasien Sirosis Hati dengan Hemetamesis Melena Rawat Inap di RSUD Kabupaten Sidoarjo. *JOURNAL OF PHARMACEY SCIENCE AND PRACTICE*. 2017; 4(1): 36-43.
 18. Putri DA. Studi Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Sirosis Hepatik Dengan Hematemesis Melena Dan Atau *Spontaneous Bacterial Peritonitis*. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga: 2016.
 19. Farida Y, Andayani MT dan Ratnasari N. Analisis Penggunaan Obat Pada Komplikasi Sirosis Hati. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta:2014; Vol. 4 (2).
 20. Tarigan P. Sirosis Hati.Dalam :*Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. edisi ketiga. Gaya Baru. Jakarta. 2009.
 21. Runyon. *Management Of Adult Patients With Ascites Due To Cirrhosis: Update* 2012. *American Association For The Study Of Liver Disease*.2012; 3: 195-204.
 22. Vidyani A, dan Denny V. Faktor risiko terkait perdarahan varises esofagus berulang pada penderita sirosis hati.

- Jurnal Penyakit Dalam*.2011; 12(3): 56-62.
23. Lee S, Lee T dan Chang C. *Independent Factors Associated With Recurrent Bleeding In Cirrhosis Patients With Esophageal Variceal Hemorrhage*. *Dig Dis sci*. 2009; 54: 1128-34.
 24. Sari R D W. Hubungan Faktor Resiko Klinis Terhadap Drug Related Problems Pada Pasien Sirosis Hepatik Di Rsud “X” Tahun 2016.2018.
 25. Brunton L. Goodman and Gillman’s The Pharmacological Basic of Therapeutics, 12thEd. The McGraw-Hills Companies, Inc: 2011
 26. Lacy C F dkk. *Drug Information Hanbook 17th Edittion*. USA: Lexi-Com, Inc. 2009.
 27. Davis S L, Nauhauser M M dan McKinnon P S. Quinolon. <http://www.infectiousdiseaseandantimicrobialagent.html>. 2016.
 28. Fernandez J dan Arroyo V. *Bacterial Infection In Cirrhosis: A Growing Proble With Significant Implication*. *Clinical Liver Disease*. 2013;2(3): 102-105.
 29. Chaves TNC, Barrientos GT, Tellez AFI, Soares WK, dan Uribe M. Antibiotic prophylaxis forcirrhosis patients with upper gastroontestinal bleeding (review). *The Cochrane Library*: 2010; Vol. 9. 1-69.